

Trasplantament

NÚMERO 7 DESEMBRE 1998

Elevada participació al Vè Congrés de la SCT

Els abstracts rebuts
sobrepassen els 320.

Pàgina 13

Adjudicació Beques FCT

L'elevada qualitat de les
sol·licituds ha seguit la tònica
dels darrers anys.

Pàgina 13

Increment d'un 8% dels trasplantaments

Segons activitat gener-novembre
1998.

Pàgina 15

EDITORIAL

Expectatives del xenotrasplantament

El ressorgiment de l'interès en el xenotrasplantament ha estat fonamentat en què potencialment es tractaria d'una alternativa ideal per a resoldre el greu problema de la manca d'òrgans. En base a consideracions de tipus ètic, de disponibilitat i característiques fisiològiques dels òrgans, hi ha un ampli consens en considerar que el porc és la font més adient de xenoempelts. A banda de les incompatibilitats fisiològiques i el risc potencial de transmissió de zoonosi, no s'ha d'oblidar que, avui dia, el gran obstacle que encara s'ha de vèncer és la resposta immunològica del receptor envers el xenoempelt. Gràcies a tècniques d'enginyeria genètica s'han creat porcs transgènics els òrgans dels quals expressen proteïnes humanes reguladores del complement. Això ha fet que avui dia, si més no a nivell experimental, es consideri que el primer escull, el rebuig hiperagut, ha estat superat. No obstant això, el camí que resta per a superar aquesta barrera immunològica encara és llarg. Efectivament, durant els darrers anys la recerca consisteix en dissenyar estratègies per tal de superar el següent escull, que és el rebuig vascular agut. Diversos investigadors consideren que per a poder progressar cal endegar estudis clínics molt ben controlats, utilitzant òrgans transgènics com a pont únicament en casos d'emergència o per manca d'un òrganoempelt. Aquesta proposta ha dividit la comunitat científica, i fins i tot hi ha autors que consideren que el risc de zoonosi no ha estat suficientment investigat, tot i que estudis recents suggereixen que aquest risc sembla petit. Per tant, si bé cal considerar totes aquestes circumstàncies, el potencial benefici és tan gran que fa imprescindible que continuem progressant per tal d'aconseguir que el xenotrasplantament sigui una realitat clínica.

SUMARI

ORIGINALS

Obstacles
i perspectives
del xenotrasplantament2

Els animals
transgènics4

Experiència
clínica en
xenotrasplantament6

Altres estratègies
per a superar el rebuig
dels xenoempelts8

Xenozoonosi9

El Document Espanyol
de Xenotrasplantament10

Aspectes ètics
del xenotrasplantament12

ACTIVITAT CIENTÍFICA13

HISTÒRIA
Història del
xenotrasplantament14

AGENDA15

ACTIVITAT OCATT
Donació i trasplantament
a Catalunya15

CORRESPONDÈNCIA16

Obstacles i perspectives del xenotrasplantament

El xenotrasplantament presenta diversos problemes, entre els quals el rebuig és només un dels principals.

CARACTERÍSTIQUES DEL XENOREBUIG

Rebuig hiperagut (HAR, de Hiper-Acute Rejection). Els éssers humans tenen anticossos naturals, és a dir, sense necessitat de sensibilització prèvia, contra el porc. Aquests anticossos reaccionen amb un antigen glucídic, anomenat aGal (1-3) Gal, present dins l'endoteli de quasi tots els mamífers, entre ells el porc, però que es troba absent a l'home i a certes aus. En el moment del xenotrasplantament els anticossos naturals desencadenen una resposta de rebuig de tipus hiperagut amb destrucció ràpida de l'òrgan empeltat. Probablement aquests anticossos actuen mitjançant l'activació del complement, fet que provoca una activació de l'endoteli i determina:

- 1) La retracció de les cèl·lules endotelials amb exposició del subendoteli;
- 2) La disminució de factors protectors de la coagulació com és la trombomodulina, i
- 3) L'aparició de factors que afavoreixen la coagulació com és el factor tissular. L'acció conjunta de tots aquests elements ocasiona, si no es prenen mesures, una trombosi generalitzada de l'òrgan empeltat.

Rebuig retardat (DXR, de Delayed Xenograft Rejection). En el model de "donant conill/porcí-receptor rata" s'ha demostrat que els òrgans que aconsegueixen superar la primera fase del rebuig hiperagut són infiltrats, majoritàriament, per macròfags i cèl·lules natural killer (NK). Aquest tipus d'infiltrat no depèn de l'activació del complement i és un fenomen característic del xenorebuig que no té equivalent en l'al·lorebuig. En els models de porc-primat sembla que també hi intervien limfòcits T que són majoritàriament CD8.

En aquesta situació, els mecanismes de reclutament dels monòcits no són coneguts, si bé sembla clar que no depenen del complement. En canvi, podrien intervenir-hi: 1) La secreció de quimiocines (MCP-1, MCP-2, MIP-1b i RANTES); 2) Inte-

raccions dels receptors Fc de les immunoglobulines; i/o 3) Interaccions del tipus lectina (proteïnes que uneixen carbohidrats). En el nostre laboratori hem observat que factors solubles procedents dels monòcits humans, però no els anticossos naturals, indueixen les cèl·lules endotelials de porc a produir Òxid Nítric, una substància que en altres models s'ha involucrat en l'extravasació dels monòcits.

El mecanisme de reclutament de les cèl·lules NK tampoc és conegut però podria estar produït mitjançant NKG2, un receptor de cèl·lules NK que pertany a la família de les lectines de tipus C. Existeixen evidències in vitro segons les quals aquest receptor reconeix sucres relacionats amb els reconeguts pels xenoanticossos naturals. In vitro pot observar-se que les cèl·lules de porc poden ser lisades per cèl·lules humanes en un model equivalent a l'activitat NK. També pot observar-se que quan s'afegeixen immunoglobulines humanes policlonals purificades en aquest sistema augmenta l'activitat citotòxica. Aquestes dades apunten a la possible existència d'una activitat tipus ADCC (activitat citotòxica cel·lular dependent d'anticossos) i afavoreixen la hipòtesi de què els receptors Fc juguen un paper en aquest reconeixement.

Podria existir una estreta relació entre les poblacions de cèl·lules NK i els monòcits degut a que les cèl·lules NK són importants secretores d'IFN- γ un potent activador dels monòcits. En contrapartida, els monòcits són productors d'IL-12, un potent activador i reclutador de cèl·lules NK.

Rebuig agut. L'existència d'un rebuig produït per les cèl·lules T, similar al què s'observa a l'al·lotrasplantament, gairebé no disposa d'evidències in vivo, ja que encara no es tenen dades d'empelts amb supervivències prou llargues per confirmar aquest fenomen. En canvi, totes les dades in vitro apunten a que sí existeix un reconeixement

El model que en aquest moment sembla tenir millors perspectives de futur és el de donant porc-receptor primat (o humà).

Obstacles:

- Rebuig immunològic
- Incompatibilitats metabòliques i fisiològiques
- Transmissió d'infeccions
- Problemes de tipus ètic

cèl·lular directe dels limfòcits T del tipus del que evidencia el Cultiu Mixte Limfocitari (MLC) en el cas de l'al·lotrasplantament. Algunes dades in vitro indiquen que la secreció d'IL-2 generada en aquest xeno-MLC és més ràpida i superior a les de l'al·lo-MLC.

PERSPECTIVES PER ABORDAR EL XENOREBUIX

És evident que els obstacles a superar són diversos i es presenten en diferents fronts. Serà necessari actuar simultàniament en alguns d'aquests fronts per tal d'obtenir resultats acceptables. La possibilitat de manipular genèticament l'animal donant és sens dubte una avantatge. Aquesta aproximació s'exposarà en altres articles d'aquest número. A títol d'introducció direm que pot: 1) Inhibir-se l'expressió de l'antigen a-Gal(1-3)-Gal; 2) Induir-se l'expressió de molècules de membrana inhibidores del complement d'origen humà; 3) Induir-se l'expressió d'inhibidors de l'activitat NK com són les molècules HLA-classe-I humanes.

S'estan assajant igualment d'altres estratègies, que també es discutiran en aquest número, entre elles: 1) Eliminació, prèviament al trasplantament, dels anticossos naturals per facilitar el fenomen de l'acomodació, i 2) Obtenció de receptors quimèrics trasplantant moll d'os del donant al receptor amb la intenció de dotar-l'ho de "cèl·lules Veto", és a dir, cèl·lules amb capacitat per eliminar la resposta del receptor contra el donant.

La possibilitat de superar el xenorebuix hiperagut (HAR) utilitzant les estratègies descrites sembla probable a curt o mig termini. En canvi, els intents de modificar la resposta del xenorebuix retardat (DXR) estan molt menys desenvolupats. Tan sols algunes experiències in vitro s'han orientat a l'objectiu d'evitar l'activació de les cèl·lules endotelials per tal d'inhibir l'extravasació cel·lular. Els resultats són encara molt limitats.

DONANTS PRIMATS O PORCS?

La utilització de primats no humans per a la donació d'òrgans presenta problemes de disponibilitat, per la seva difícil cria en captivitat, però també un risc de transmissió d'infeccions que és possiblement més elevat quan s'utilitzen espècies filogenèticament més pròximes. Els problemes de tipus ètic també són més importants en aquesta combinació donant-receptor degut a la seva proximitat filogenètica; en canvi, es redueixen si s'utilitzen com a donants espècies emprades en el consum alimentari, com ara el porc. És possible que els riscos de transmissió d'infeccions també es redueixin en aquest cas, ja que és probable que

moltes de les infeccions susceptibles de ser transmeses a l'home ja s'hagin transmès per la via alimentària. En contrapartida, els problemes de rebuig i els d'incompatibilitats metabòliques augmenten si hom utilitza una espècie filogenèticament més allunyada.

INCOMPATIBILITAT METABÒLICA I FISIOLÒGICA

Malgrat que el porc i l'ésser humà tenen moltes similituds fisiològiques, també són moltes les diferències que els separen. La transcendència d'aquestes diferències de cara al trasplantament depèn de l'òrgan a trasplantar.

En el cas del cor i en el del pulmó seran importants els problemes fisiològics associats amb l'adaptació a la bipedestació, el volum sanguini del

receptor i la viscositat de la sang. Això no sembla un problema crític en principi, però podria ser molt important per a la supervivència a mig termini.

En el cas del ronyó, existeixen indicis de què el ronyó del porc té la capacitat de mantenir tant el balanç electrolític com l'equilibri àcid-base en primats. Ans el contrari, els primats sotmesos a aquests

trasplantaments pateixen anèmia degut a que l'eritropoetina de porc sembla ser que no és eficaç per al desenvolupament de les cèl·lules eritropètiques humanes.

El problema del fetge sembla que serà bastant més complex degut a la varietat i transcendència de les seves funcions metabòliques. La situació és complexa fins al punt de què molts dels components del complement es sintetitzen majoritàriament al fetge. En conseqüència, l'organisme receptor es veurà obligat a funcionar amb el complement (i tot un seguit de proteïnes) d'una altra espècie, fet que de moment sembla força problemàtic.

ALTRES OBSTACLES

A més del problema immunològic i dels derivats d'incompatibilitats metabòliques i fisiològiques entre l'espècie donant i la receptora, hi ha d'altres problemes no menys importants, com la possibilitat de transmissió d'infeccions entre les espècies donant i receptora i, per últim, les consideracions de tipus ètic. La importància relativa de cada un d'aquests problemes depèn de la combinació d'espècies donant-receptor que es consideri.

.....
Jaume Martorell

Servei d'Immunologia-Laboratori d'Histocompatibilitat
Hospital Clínic, Barcelona

Cal garantir que les probabilitats de supervivència dels malalts siguin acceptables abans de poder passar a l'experimentació clínica.

Els animals transgènics

El desenvolupament d'animals transgènics s'entreu com un factor decisiu per a la pràctica del xenotrasplantament així com per a superar la creixent demanda d'òrgans derivada dels excel·lents resultats que s'obtenen amb l'al·lotrasplantament.

ja existeixen porcs transgènics amb aquestes característiques, les investigacions sobre l'eficàcia dels mateixos per a prevenir el rebuig hiperagut són força preliminars. Ans el contrari, des de ja fa alguns anys existeixen porcs transgènics que eviten l'activació del complement que es produeix en el rebuig hiperagut, la utilització de la qual pot prevenir aquest tipus de rebuig.

LA NECESSITAT D'ANIMALS TRANSGÈNICS

El xenotrasplantament ha despertat un gran interès en els darrers anys, fonamentalment perquè els excel·lents resultats de l'al·lotrasplantament han comportat la manca d'un nombre suficient d'òrgans procedents de primats no humans, i excepcionalment de parents vius, per a cobrir les demandes. Aquest problema difícilment hagués pogut resoldre's amb la utilització d'òrgans procedents de primats no humans, tal com s'ha intentat des d'els anys 60: el seu reduït nombre, la seva lenta reproducció i els importants riscos infecciosos als quals es veuria exposat el receptor constitueixen obstacles evidents. Això va fer que es considerés com a possible solució el desenvolupament d'animals

transgènics, és a dir, animals inferiors, i particularment el porc, als quals se'ls ha integrat un transgen, o gen que no pertany a la seva espècie, com una fórmula per a superar algunes de les barreres immunològiques que impedeixen la utilització dels òrgans procedents d'animals allunyats en l'escala filogenètica per a trasplantaments en humans.

dents d'animals allunyats en l'escala filogenètica per a trasplantaments en humans.

ANIMALS TRANSGÈNICS PER A PREVENIR EL REBUIG HIPERAGUT

El rebuig hiperagut que es produeix al trasplantar òrgans de porc a humans o primats no humans es conseqüència de la fixació en l'empelt d'uns anticossos que són presents dins el receptor en el moment del trasplantament, els anticossos naturals o preformats, i que tenen la capacitat d'activar el complement. Aquest fet ha comportat que s'intenti obtenir animals transgènics que no expressen, o que ho facin mínimament, el disacàrid Galactosa $\alpha 1-3$ Galactosa (Gal), substituït dels grups sanguinis ABH en els mamífers inferiors, i contra el qual es dirigeixen els anticossos naturals responsables del rebuig hiperagut dels òrgans de porc. Malgrat que actualment

ANIMALS TRANSGÈNICS PER A MODULAR L'ACTIVACIÓ DEL COMPLEMENT

L'activació del complement és, juntament amb el dipòsit de xenoanticossos, fonamental perquè es produeixi el rebuig hiperagut dels òrgans del porc en humans i primats no humans. La capacitat destructiva del complement queda palesa pel fet que més de la meitat de les proteïnes que l'integren tenen per objecte aturar l'acció de les altres, amb la qual cosa es garanteix que l'activació del complement elimini allò aliè sense destruir al mateix temps el que és propi. Això s'evidencia clarament en el xenotrasplantament d'òrgans de porc a humans o primats no humans: mentre que el xenoempelt és destruït pocs minuts després del trasplantament, la resta d'òrgans del receptor no pateix cap dany.

Estratègies

La necessitat d'una homologia entre el complement i les seves proteïnes reguladores -que actuen només quan el complement pertany a la seva espècie- va comportar que diversos investigadors consideressin la creació de porcs transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà. El primer obstacle que es va haver de superar fou tècnic, ja que per a obtenir porcs transgènics era necessari realitzar la microinjecció del transgen a 2.432 òvuls que, un cop implantats dins 89 truges, varen portar a terme 69 gestacions i 311 cries, de les quals només 49 expressaven el gen humà. Posteriorment, el problema que es va plantejar va ser com s'estudiaria l'eficàcia d'aquests porcs transgènics per a prevenir el rebuig hiperagut. Donat que el gen empeltat era humà, la màxima eficàcia del mateix consistia en regular el complement humà, malgrat que per raons òbvies el seu implant a humans era impossible sense demostrar prèviament el seu comportament en d'altres models experimentals. Un cop comprovat que la perfusió dels òrgans d'aquests porcs transgènics amb sang humana no implicava el rebuig hiperagut dels mateixos, es va investigar l'activitat de les proteïnes reguladores del complement humà en la inhibició del complement de primats no humans utilitzats habitualment en el camp de la investigació biomè-

La producció d'animals transgènics ha permès superar alguna de les barreres immunològiques que impedia el trasplantament en humans d'òrgans procedents de mamífers inferiors.

Expectatives

El xenotrasplantament d'òrgans de porc transgènic per a les proteïnes reguladores del complement humà en primats no humans ha permès superar la barrera de rebuig hiperagut i obtenir, per primer cop, supervivències perllongades dels xenoempelts en aquest model experimental. Tot i que aquests resultats són molt importants, encara són lluny de la supervivència de sis mesos que la Subcomissió de Xenotrasplantament del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut considera necessària per a poder autoritzar al nostre país el trasplantament d'òrgans de porc en humans. De moment, es desconeix si aquest objectiu es podrà assolir amb la utilització de porcs transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà, juntament amb teràpies convencionals, o si serà necessari afegir d'altres transgens. Del que no hi ha cap dubte és de que la possibilitat de produir animals transgènics fa que el xenotrasplantament d'òrgans de porc estigui, més que mai, a punt de ser una realitat clínica.

dica. Així, es va poder observar que les mateixes eren parcialment efectives en macacos i babuïns, iniciant-se en aquests animals investigacions en les quals s'han trasplantat diversos òrgans de porc transgènic per a les proteïnes reguladores del complement humà.

ESTUDIS PRECLÍNICS DE XENOTRASPLANTAMENT AMB ÒRGANS TRANSGÈNICS

Els resultats d'aquests estudis preclínic han demostrat que el xenotrasplantament d'aquests òrgans en macacos no s'associa mai amb rebuig hiperagut del xenoempelt. Quan el receptor és un babuí, aquesta reacció immunològica es presenta només excepcionalment. Les raons d'aquest rebuig hiperagut que es presenta esporàdicament en babuïns de moment es desconeixen, si bé s'han postulat dos mecanismes. D'una banda, la menor activitat de les proteïnes reguladores del complement humà amb el complement de babuí comparat amb el macaco. D'una altra, donat que els porcs transgènics utilitzats fins al moment són heterozigots (tan sols un dels progenitors és portador del transgen), l'expressió de la proteïna humana, i per tant la capacitat d'inhibir el complement humà, varia d'uns animals a uns altres. En conseqüència, existeixen porcs transgènics que expressen una quantitat relativament petita de proteïnes reguladores del complement humà. Tanmateix, i malgrat aquests problemes, la producció de porcs transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà ha permès, per primer cop, la prevenció de forma sistemàtica del rebuig hiperagut al trasplantar òrgans d'aquests animals en primats no humans.

REPTES PENDENTS

Si no s'administra cap tractament immunosupressor, els òrgans de porcs transgènics per a les

proteïnes reguladores del complement humà són rebutjades per macacos i babuïns 4 o 5 dies després del trasplantament. En aquest cas es tracta d'un rebuig vascular agut, possiblement produït pels mateixos xenoanticossos responsables del rebuig hiperagut però on també poden participar alguns elements cel·lulars com les cèl·lules natural killer (NK) o els macròfags. La combinació de diverses estratègies terapèutiques que tenen com a objectiu disminuir la producció d'anticossos, com l'esplenectomia, juntament amb diversos tractaments immunosupressors, ha permès assolir supervivències de fins i tot 100 dies amb xenoempelts cardíacs trasplantats heterotòpicament dins l'abdomen de babuïns. La supervivència mitja dels xenoempelts varia segons l'òrgan trasplantat: 20 dies per al ronyó, 26 per al cor heterotòpic abdominal i 15 per al cor ortotòpic.

Així doncs, amb la producció de porcs transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà es pot prevenir el rebuig hiperagut al trasplantar òrgans d'aquests animals en primats no humans. Els reptes actuals consisteixen en desenvolupar estratègies terapèutiques que evitin les restants formes de rebuig.

.....
Rafael Máñez

Oficina de Coordinación de Trasplantes
Hospital Juan Canalejo, A Coruña

La utilització d'òrgans de porcs transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà en primats ha permès superar la barrera del rebuig hiperagut i obtenir supervivències perllongades dels xenotrasplantaments en aquest model experimental.

Experiència clínica en xenotrasplantament

Els primers intents de xenotrasplantament es van dur a terme a principis d'aquest segle i, tot i que a la dècada dels 60 se'n realitzaren alguns, llur execució no s'ha plantejat amb consistència fins a dates recents.

LES PRIMERES EXPERIÈNCIES

Els primers xenotrasplantaments clínics es realitzaren a mitjans dels anys 60, poc temps després de què s'efectuessin amb èxit els primers al·lotrasplantaments renals amb donants vius emparentats, quan encara no existia la diàlisi i els tractaments immunosupressors eren molt primitius. Aquestes experiències van servir per a demostrar que quan més gran és la distància que separa el donant del receptor a l'escala filogenètica, més important és la reacció del rebuig. La pertinença al mateix ordre zoològic d'humans, ximpanzés,

Les dificultats que fins ara s'han presentat pel que fa a les experiències clíniques del xenotrasplantament no es consideren insalvables.

micos i babuïns, aquests últims utilitzats com a font d'òrgans a les primeres experiències clíniques de xenotrasplantament, va fer que el xenoempelt no fos rebutjat de manera hipergada. No obstant això,

inclús dintre d'un mateix ordre zoològic, quan més gran és la disparitat filogenètica entre el receptor i l'animal font d'òrgans, més agressiva és la resposta immunològica contra el xenoempelt. Així, els ronyons de ximpanzé generalment es rebutjaren lentament, i per mecanismes cel·lulars similars als que tenen lloc en l'al·lotrasplantament, mentre que els de babuí es rebutjaren de manera més ràpida i agressiva. Malgrat això, la supervivència dels receptors de ronyons de babuí, entre 19 i 60 dies, fou similar a la dels ximpanzés, entre 11 dies i 2 mesos, tot i que un pacient d'aquest darrer grup va sobreviure 9 mesos. Els motius de la mort del

receptor, tant si el ronyó provenia d'un ximpanzé com d'un babuí, foren el rebuig del xenoempelt i les complicacions infeccioses.

Paral·lelament als xenotrasplantaments renals, es van realitzar les primeres experiències clíniques de xenotrasplantament cardíac i hepàtic. En el cas concret del cor, es va practicar abans un xenotrasplantament, l'any 1964, que un al·lotrasplantament, que no es va dur a terme fins al 1968, quan es va implantar un cor de porc; tots els altres utilitzaren primats no humans como a font d'òrgans. En els xenotrasplantaments cardíacs les supervivències varen ser només d'algunes hores, mentre que en els hepàtics van variar entre hores i 14 dies. També va succeir així en el xenotrasplantament renal, les principals causes del decés dels pacients foren el rebuig i les complicacions infeccioses.

me fins al 1968, quan es va implantar un cor de porc; tots els altres utilitzaren primats no humans como a font d'òrgans. En els xenotrasplantaments cardíacs les supervivències varen ser només d'algunes hores, mentre que en els hepàtics van variar entre hores i 14 dies. També va succeir així en el xenotrasplantament renal, les principals causes del decés dels pacients foren el rebuig i les complicacions infeccioses.

LES PRIMERES CONCLUSIONS

Totes aquestes experiències clíniques van demostrar importants aspectes sobre la possible viabilitat del xenotrasplantament en humans. La primera d'elles fou que els ronyons i fetges de primats no humans poden funcionar normalment, si més no durant un breu espai de temps. En el cas del cor això no estava tan clar ja que en diversos trasplantaments el xenoempelt no va funcionar, aparentment per ser massa petit. En segon lloc, també demostraren que la resposta immunitària en el xenotrasplantament, inclús contra aquelles espècies més properes als humans dins l'escala filogenètica, és més potent que en l'al·lotrasplantament. Malgrat que la lesió histològica del rebuig sembla similar a la de l'al·lotrasplantament, la resposta als tractaments immunosupressors és significativament més petita. Això és vàlid per als xenotrasplantaments clínics realitzats durant els anys 60 i 70, a l'era preciclosporina, i per als tres intents que es van dur a terme els anys 80 i 90, després de la introducció de la ciclosporina, immunosupressor que ha influït notablement en l'èxit de l'al·lotrasplantament com a terapèutica.

Experiència clínica en xenotrasplantament renal

| Any | Cirurgia | Donant | Nº | Supervivència |
|------|-----------|----------|----|---------------|
| 1906 | Jaboulay | Porc | 1 | 3 dies |
| 1910 | Unger | Cabra | 1 | 3 dies |
| 1923 | Neuhof | Ovella | 1 | 9 dies |
| 1964 | Reemtsma | Ximpanzé | 12 | < 9 mesos |
| | | Primat | 1 | 10 dies |
| 1964 | Hitchcock | Babuï | 1 | 5 dies |
| 1964 | Starzi | Babuï | 6 | < 2 mesos |
| 1964 | Hume | Ximpanzé | | 1 dia |
| 1964 | Traeger | Ximpanzé | 3 | 2 mesos |
| 1965 | Goldsmith | Ximpanzé | 2 | 4 mesos |
| 1966 | Cortesini | Ximpanzé | 1 | 1 mes |

Experiència clínica en xenotrasplantament cardíac

| Any | Cirurgià | Donant | Tipus | Supervivència |
|------|----------|----------|------------------------|---------------------------|
| 1964 | Hardy | Ximpanzé | TCO | 2 hores (no va funcionar) |
| 1968 | Cooley | Ovella | TCO | Rebuig hiperagut |
| 1968 | Ross | Porc | TCH | Rebuig hiperagut |
| 1968 | Ross | Porc | Perfós amb sang humana | Rebuig |
| 1969 | Marion | Ximpanzé | TCO | No va funcionar |
| 1977 | Barnard | Babuí | TCH | 5 hores (no va funcionar) |
| 1977 | Barnard | Ximpanzé | TCH | 4 dies (Rebuig vascular) |
| 1984 | Bailey | Babuí | TCO | 20 dies (Rebuig vascular) |
| 1992 | Religa | Porc | TCO | 24 hores |

TCO: Trasplantament cardíac ortotòpic TCH: Trasplantament cardíac heterotòpic

Experiència clínica en xenotrasplantament hepàtic

| Any | Cirurgià | Donant | Tipus | Supervivència |
|------|----------|----------|-------|---------------|
| 1966 | Starzl | Ximpanzé | THO | 9 dies |
| 1969 | Starzl | Ximpanzé | THO | 1 dia |
| 1974 | Starzl | Ximpanzé | THO | 14 dies |
| 1992 | Starzl | Babuí | THO | 70 dies |
| 1993 | Starzl | Babuí | THO | 26 dies |
| 1993 | Makowka | Porc | THH | 30 hores |

THO: Trasplantament hepàtic ortotòpic THH: Trasplantament hepàtic heterotòpic

EXPERIÈNCIES MÉS ACTUALS

L'any 1984 es trasplantà un cor de babuí a una nena acabada de néixer, utilitzant ciclosporina i costicosteroides com a tractament immunosupressor. La supervivència fou de 20 dies i la causa del fracàs sembla que va ser el rebuig vascular com a conseqüència de la incompatibilitat ABO entre el babuí i la receptora. Així i tot, tampoc es pot descartar que aquest rebuig es produís pels propis teixits xenogènics. El 1992 i 1993 es van realitzar dos xenotrasplantaments de fetge de babuí, el tractament dels quals va incloure els immunosupressors tacrolimus, ciclofosfamida i corticosteroides. En el primer, la supervivència fou de 70 dies, i hom podria considerar com un èxit relatiu ja que gairebé no es va evidenciar rebuig en el xenoempelt durant aquest temps. No obstant, aquesta absència de rebuig com a conseqüència de l'intens tractament immunosupressor emprat determinà que en aquesta ocasió el pacient morís per complicacions infeccioses, com ja havia succeït els anys 60 i 70. En el segon cas la supervivència fou de 26 dies, amb un resultat menys satisfactori, ja que el pacient no va recuperar ni la consciència ni la funció renal després del trasplantament, tot i que el rebuig també va ser mínim. Aquests dos darrers xenotrasplantaments clínics han tingut un gran impacte dins la comunitat científica i a la resta de la societat. Per primera vegada, es va plantejar un problema que no havia estat considerat fins llavors: la possibilitat de què el xenotrasplantament pogués implicar un risc de transmissió d'infeccions al receptor, i d'aquest a la resta de la població, per microorganismes que infecten l'animal font d'òrgans. El menor rebuig d'aquests casos també implica una major proximitat dels agents infecciosos, particularment virus, i una possibilitat més gran d'infecció per al receptor. Aquests factors, juntament amb les dificultats logístiques que comportaria la utilització a gran escala de primats no

humans com a font d'òrgans, han desaconsellat el seu ús habitual per al xenotrasplantament.

PERSPECTIVES

La font ideal d'òrgans per a trasplantament en humans seria un animal relativament baix dins l'escala filogenètica, que es consumeixi habitualment dintre del règim alimentari. El porc aconpleix moltes de les característiques que serien desitjables en un animal d'aquest tipus: és domesticat, fàcil d'alimentar, creix ràpidament, es reproduïx en ventrades nombroses i comparteix un considerable nombre de similituds anatòmiques i fisiològiques amb els humans. La distància que el separa de l'home dins l'escala filogenètica, juntament amb la possibilitat de reproduir-lo en instal·lacions totalment lliures de gèrmens (gnobiòtiques) o de gèrmens específics, permetria limitar el risc de transmissió d'infeccions als retrovirus endògens. Tanmateix, el fet de pertànyer a un ordre zoològic diferent i allunyat dels humans també determina l'existència d'anticossos preformats i que el xenotrasplantament d'òrgans de porc s'associï amb el rebuig hiperagut del xenoempelt. Aquesta barrera s'ha pogut superar amb la producció d'animals transgènics per a les proteïnes reguladores del complement humà, però, malgrat la importància d'aquest avanç, encara perduren nombrosos esculls tant des d'el punt de vista immunològic com fisiològic i de seguretat, que s'han de superar a fi que el xenotrasplantament pugui ser una realitat clínica. Cap d'ells sembla insalvable i tots els esforços necessaris per aconseguir l'èxit en el xenotrasplantament són pocs, si considerem els grans beneficis que reportaria.

.....
Rafael Máñez

Oficina de Coordinación de Trasplantes
 Hospital Juan Canalejo, A Coruña

Altres estratègies per a superar el rebuig dels xenoempelts

El rebuig hiperagut i el vascular agut són conseqüència dels efectes de la barrera immunològica natural entre espècies.

El rebuig de tipus cel·lular presenta característiques diferents del què es produeix en els al·lotrasplantaments.

Quan, per exemple, un òrgan d'un porc es trasplanta a un primat, gairebé de seguida es produeix el rebuig hiperagut. Si aquest fenomen es preveu, per exemple inhibint el complement, apareix pocs dies després el rebuig vascular agut. En l'hipotètic cas que aquest rebuig es pogués evitar, podria aparèixer un rebuig de tipus cel·lular i fins i tot el rebuig crònic.

COM ES POT EVITAR EL REBUIG HIPERAGUT

A nivell experimental, el rebuig hiperagut es pot evitar interferint la unió dels xenoanticossos naturals als xenoantígens de l'endoteli de l'empelt o bé inhibint l'activació del complement.

Depleció dels xenoanticossos. Es pot aconseguir mitjançant un sistema de perfusió extracorpori, de tal manera que el plasma del receptor es fa circular a través d'unes columnes d'immunoabsorció que contenen els antígens Gal $\alpha 1-3$ Gal, és a dir, els xenoantígens als quals van dirigits els anticossos naturals.

Reduir l'expressió dels xenoantígens en els xenoempelts. Aquest objectiu es pot aconseguir utilitzant tècniques d'enginyeria genètica dirigits a inactivar o modificar l'acció de l'enzim galactosil $\alpha 1-3$ transferasa, responsable de la síntesi dels epítops α -galactosil.

Inhibició de l'activació del complement. El sistema de complement és una barrera de defensa molt important enfront els microorganismes patògens. Per tant, la seva inhibició sistèmica no sembla una estratègia aplicable a la realitat clínica. La creació d'animals transgènics que expressen proteïnes humanes inhibidores del complement, com ara DAF i CD59, fa que el complement no s'activi a nivell del xenoempelt, a la vegada que preserva la seva activitat enfront patògens.

Utilitzant aquestes estratègies, avui dia es considera que el primer dels esculls immunològics del xenoal·lotrasplantament, el rebuig hiperagut, ha estat superat. Tanmateix, cal destacar que, en el cas del ronyó, la depleció dels anticossos naturals i la inactivació del complement no permeten la recuperació funcional ad integrum de l'empelt, a la vegada que no impedeixen del tot la infiltració per polimorfonuclears.

COM ES PODRIA EVITAR EL REBUIG VASCULAR AGUT
Encara que és un tema de controvèrsia, sembla que una de les causes fonamentals d'aquest tipus de rebuig són els anticossos dirigits enfront l'empelt, tant els naturals com els adquirits. Aquests anticossos s'unirien a diversos antígens de les cèl·lules endotelials porcines, activant-les, és a dir, provocant l'expressió de molècules pro-inflamatòries, afavorint una situació protrombòtica i induint canvis morfològics que permetrien el

contacte del subendoteli porcí amb les cèl·lules humanes.

La depleció de totes les immunoglobulines plasmàtiques mitjançant la plasmaferesi, drogues inhibidores de la síntesi d'anticossos com la ciclofosfamida, l'administració de fàrmacs antiinflamatoris com els antagonistes del PAF, la creació d'animals transgènics que expressen inhibidors de la coagulació i gens capaços de bloquejar l'activació de les cèl·lules endotelials, i fins i tot la inducció de tolerància, podrien resultar útils combinades amb les estratègies esmentades per a prevenir el rebuig hiperagut.

Potencialment, quan s'evita el rebuig hiperagut mitjançant la depleció dels anticossos naturals es pot arribar a produir un fenomen conegut com "acomodació", consistent en què l'empelt es fa resistent a l'acció dels anticossos. Aquest fenomen sembla que es produeixi més per la inducció de gens protectors antiapoptòtics i immunoprotectors que per modulació antigènica.

COM ES PODRIA EVITAR EL REBUIG CEL·LULAR

El tipus de resposta cel·lular enfront els xenoantígens és molt diferent del què es produeix enfront els al·loantígens. Els xenoantígens reconeguts per les cèl·lules immunitàries del receptor no es coneixen del tot; l'activació cel·lular es produeix fonamentalment per la via indirecta i és potenciada per anticossos antiendoteli. A més, hi ha una gran participació de cèl·lules NK, les quals reconeixen directament els xenoantígens α -Gal i els antígens MHC de classe I.

Sembla, per tant, que els immunosupressors utilitzats per a la profilaxi del rebuig agut de l'al·lotrasplantament podrien ser poc efectius per tal de prevenir el xenorebuig cel·lular. Estratègies basades en la combinació de tolerància immunològica amb diversos tractaments inhibidors de la resposta immune cel·lular podrien resultar beneficioses.

.....
Josep M Grinyó

Servei de Nefrologia

Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona

LÍNIES DE TRANSMISSIÓ

Des d'el punt de vista teòric, les circumstàncies en què es pot transmetre una xenofoonosi inclouen:

A) Transmissió d'organismes patògens per ambdues espècies;

B) Transmissió d'organismes específics de l'espècie donant però molt semblants a algun patògen humà;

C) Transmissió d'organismes als quals l'espècie humana és resistent en circumstàncies normals, però que poden resultar patògenes a l'atmosfera d'immunosupressió, indispensable per a evitar el rebuig de l'empelt;

D) Transmissió d'organismes específics de l'espècie donant que, tot i sent incapaços de provocar malalties a l'home, podrien destruir l'empelt.

CREUAR LA BARRERA INTERESPÈCIES

És obvi que el xenotrasplantament, a més de la simple transmissió de microorganismes, afegeix una sèrie de factors que incrementen notablement l'aparició de complicacions relacionades amb els mateixos.

La col·locació de l'empelt trenca la barrera física i pot servir com a "placa de cultiu" a partir de la qual els microorganismes poden estendre's obviant la necessitat d'un vector i exposant el receptor de manera contínua a determinats patògens.

NOUS PATÒGENS

D'altra banda, està oberta la possibilitat de transmissió de patògens nous que produeixin síndromes clíniques desconegudes i per a les que no disposem de proves diagnòstiques de laboratori. Encara més, certes modificacions genètiques introduïdes a alguns animals destinats al xenotrasplantament per evitar el rebuig poder interferir en els mecanismes defensius naturals de l'espècie humana.

ESCASSETAT DE DADES CLÍNiques

L'estudi de l'impacte real de la transmissió d'agents infecciosos mitjançant el xenotrasplantament es fa més difícil degut a l'escassetat de dades, principalment per les poques experiències clíniques realitzades de moment. A més, en molts casos no es disposa de proves de laboratori que permetin diferenciar la infecció per microorganismes procedents de l'animal donant de patògens similars però específics de l'espècie humana. Amb aquestes limitacions, s'ha pogut comprovar la transmissió de spumavirus simià en el receptor d'un fetge de babuí, i de parvovirus porcí en receptors de teixit neural o

Xenofoonosi

El terme xenosi o xenofoonosi es refereix a les infeccions transmeses mitjançant el trasplantament d'òrgans, cèl·lules o teixits entre subjectes de diferents espècies, una possibilitat que s'ha de tenir present en el cas del xenotrasplantament.

illots pancreàtics procedents de porcs, en tots dos casos sense conseqüències clínicament destacables.

ANIMALS "LLIURES DE PATÒGENS". DIFICULTATS

En un intent per prevenir la transmissió de xenofoonosi, diversos grups d'investigadors han proposat la cria d'animals en condicions especials que puguin assegurar que estan "lliures de patògens específics". D'aquesta manera, podria excloure's com a donant qualsevol animal en què es demostrï una

La possibilitat de transmissió d'agents infecciosos mitjançant el xenotrasplantament és quelcom més que una hipòtesi.

infecció coneguda capaç de transmetre's a l'home. Aquest tipus de cria sembla impossible en el cas del primats, però no en el cas dels porcs. No obstant això, l'esperança dipositada en la cria d'aquest tipus d'animals s'ha vist recentment aombada per la demostració de què certs retrovirus endògens porcins (i per tant transmesos amb la resta del material genètic de generació en generació) són capaços d'infectar cèl·lules humanes tant in vivo com in vitro. És evident que la cria d'animals en situació de màxima asèpsia i "lliures d'agents patògens específics" no impediria la transmissió d'aquests retrovirus endògens, dels quals, d'una altra banda, es desconeix si, a més d'infectar les cèl·lules, són realment capaços de produir malaltia a l'ésser humà.

APROFUNDIR EN LA INVESTIGACIÓ

És evident que la investigació en xenotrasplantament ha de clarificar, per a cada agent infecciosos capaç de ser transmès pel procediment, la seva ruta de transmissió, el tropisme i la capacitat de replicació en cèl·lules humanes, a més de la seva capacitat de produir malaltia. Per això és indispensable que els experiments actuals sobre xenotrasplantament amb animals aconseguixin supervivències perllongades, així com comptar amb proves de laboratori sensibles i específiques per a diagnosticar les infeccions procedents de l'espècie donant.

.....
Carlos Lumberras

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Doce de Octubre, Madrid

El Document Espanyol de Xenotrasplantament

Elaborat per la Subcomissió de Xenotrasplantament de la Comissió Permanent de Trasplantaments del Consell Interterritorial, estableix recomanacions d'aquestes activitats a Espanya.

1. Qualsevol estudi in vivo que inclogui simis o humans haurà de ser avaluat per la Comissió.
2. Totes les investigacions amb cèl·lules en el camp del xenotrasplantament hauran de ser també reconegudes per la Comissió.
3. La Comissió haurà d'establir les bases d'un Registre evolutiu de les investigacions avaluades.

Protocol preclínic (primats)

Requisits imprescindibles:

- S'exigirà l'estricta seguiment d'agents infecciosos coneguts (agents i test recomanables per al seu seguiment d'acord amb el coneixement científic actualitzat).
- Compliment de les normes d'experimentació animal, de Salut Pública i Veterinàries vigents en aquell moment.

Protocol clínic (humans)

Requisits imprescindibles:

- Disposar d'un estudi preclínic que hagi acomplert les següents condicions:
 - a) Haver demostrat supervivència i funció de les cèl·lules, teixits o òrgans empeltats durant un període mínim de 6 mesos.
 - b) Haver demostrat absència de transmissió d'agents infecciosos durant 6 mesos a l'animal receptor.
 - c) Si es demostra transmissió d'agents infecciosos serà precís un seguiment mínim d'1 any per avaluar les conseqüències de l'esmentada transmissió, tant en l'animal receptor com en el seu entorn. Haver demostrat absència de transmissió no accidental d'agents infecciosos als gaudidors i personal implicat en l'experimentació.

CONDICIONS QUE S'HAN DE TENIR EN COMPTE RESPECTE L'ANIMAL DONANT

Instal·lacions per Investigació biomèdica animal

Els protocols d'actuació han de contemplar els següents aspectes:

1. Criteris per a l'admissió d'animals.

2. Descripció del programa de monitorització de malalties.
3. Criteris per a l'aïllament o eliminació d'animals malalts.
4. Estudi de salut i vigilància dels humans que entren en contacte amb aquests animals.
5. Neteja de les instal·lacions.
6. Origen i forma d'administració d'aliments, menjars, etc.
7. Mesures per impedir l'aparició d'artròpodes i d'altres animals.
8. Transport dels animals.
9. Eliminació d'animals finats.
10. Instal·lacions legalment regulades per als animals manipulats genèticament.

Detecció preclínica

per a agents infecciosos coneguts

S'han d'estudiar els agents infecciosos coneguts a la colònia, a l'animal font i al xenoempelt d'acord amb el coneixement científic en la utilització del xenoempelt i han de ser específics d'espècie en la identificació d'agents microbians. Els equips de xenotrasplantament són responsables de la idoneïtat dels protocols de detecció.

Manteniment i vigilància

de la salut de la colònia/ramat

La detecció habitual a tota colònia o ramat tancat s'ha de centrar en les zoonosis pròpies dels animals captius, tenint en compte la localització geogràfica. Normalment, s'obtidran mostres de sèrum d'animals seleccionats aleatòriament representatius de la població de la colònia que ha de ser estudiada per agents infecciosos més rellevants de l'espècie. A més, s'ha de mantenir una seroteca indefinidament a les instal·lacions d'investigació animal.

Davant qualsevol animal mort per causa desconeguda o no totalment aclarida, com ara avortaments i mortalitat perinatal, hom realitzarà un estudi necròptic complert amb avaluació d'etiologies infeccioses. Hom fomentarà la cria i monitorització d'animals controls durant la seva vida natural, fet que incrementa les possibilitats de detecció de malalties subclíniques, latents o d'aparició tardana com és el cas de les malalties per prions.

Qualificació i estudi d'animals concrets

La documentació de qualificació d'animals concrets com a font de xenotrasplantament aportarà dades sobre la cria i procedència, així com de salut general, que inclourà el calendari vacunal, fent especial esment a la utilització de qualsevol vacuna de virus vius atenuats. La presència de patògens que poden produir infecció activa ha de ser controlada mitjançant exploració clínica i aplicació de períodes de quarantena adients i més llargs que el període d'incubació del patògen que s'hagi sospitat.

Així mateix, s'ha d'establir una estreta vigilància a la colònia de la qual l'animal va ser seleccionat. S'ha de posar especial atenció als virus amb reconeguda capacitat de recombinació, complementació o pseudotipatge.

Obtenció i estudis del xenoempelt

L'obtenció i el processament de cèl·lules, teixits o òrgans s'ha de realitzar en condicions d'asèpsia documentada i a instal·lacions acreditades i subjectes a inspeccions. S'han d'utilitzar procediments que inactivin o eliminin patògens sense comprometre la integritat i funció del xenoempelt. Quan l'animal és sacrificat, durant el procediment de l'obtenció de cèl·lules, teixits o òrgans, s'efectuarà una necropsia completa que inclourà avaluació microbiològica. Quan el xenoempelt s'obté sense el sacrifici de l'animal, la salut del mateix es monitoritzarà de per vida.

Registres de la història mèdica de l'animal i mostres

S'ha de quedar un arxiu sistemàtic de totes les mostres biològiques de l'animal, de manera que hom possibiliti una ràpida identificació de la font amb el receptor.

ESTUDIS CLÍNICS

El receptor del xenotrasplantament

- Vigilar després del trasplantament els esdeveniments clínics adversos potencialment associats amb infeccions xenogèniques.

- Obtenir i arxivar mostres biològiques que permetin de manera retrospectiva la investigació de possibles infeccions xenogèniques:

1. Un mes abans del xenotrasplantament s'obtin-dràn dues sèries de mostres. Si això no és possible, s'obtin-dràn el més separatament possible del xenotrasplantament.

2. En el període posttrasplantament immediat, i aproximadament al mes i al sisè mes posttrasplantament, s'obtin-drà cada cop una sèrie de mostres.

3. S'obtin-drà una sèrie de mostres anualment durant els dos primers anys del xenotrasplanta-ment.

4. A continuació, les mostres s'han d'espaiar cada 5 anys durant la resta de la vida del receptor.

5. L'obtenció i arxiu de mostres pot ser més fre-qüent si així ho indiquen protocols específics o bé si ho aconsella l'evolució mèdica del recep-tor.

Contactes del receptor

El protocol clínic ha d'incloure informació al recep-tor referent a la responsabilitat d'educar les perso-nes amb qui es relacioni de forma íntima respecte a la possibilitat d'aparició d'una infecció xenogèni-ca d'origen a l'animal donant. El centre mèdic haurà d'assessorar-lo sobre aquestes qüestions si és necessari.

Control hospitalari d'infeccions

1. S'han d'utilitzar de forma estricta precaucions estàndar en la cura de tots els pacients.

2. S'han d'utilitzar mesu-res addicionals d'aïllament segons l'opinió i les indica-cions dels especialistes en epidemiologia i en malal-ties infeccioses, i de l'equip de xenotrasplantament.

3. Els equips de xenotras-plantaments han de res-ponsabilitzar-se de seguir les mesures recomanades per al maneig, la desinfecció/esterilització de l'ins-

trumental mèdic i l'eliminació dels residus infec-ciosos.

4. Els receptors d'un xenoempelt tenen el risc d'in-feccions virals agudes i d'altres infeccions comunes en els pacients immunodeprimits. Quan l'origen d'una malaltia rellevant en un receptor no s'identi-fica tot i la utilització de procediments diagnòstics estàndards, s'han de dur a terme altres procedi-ments d'anàlisi afegits tant en fluids corporals com en teixits.

5. Els centres que realitzin xenotrasplantament han de comptar amb la possibilitat de realitzar cultius i identificar agents virals per mètodes in vivo i in vitro.

6. S'arxivaran sèrums tant a la fase aguda com a la convallescència de la malaltia en aquelles malalties no conegudes quan els especialistes en malalties infeccioses i epidemiòlegs de l'hospital ho conside-rin oportú.

7. Treballadors sanitaris. S'ha de dissenyar un programa de salut per educar els professionals en risc i monitoritzar llurs possibles infec-cions:

- Educació als professionals sanitaris.

- Vigilància dels treballadors.

- Maneig i avaluació postexposició.

Registre dels professionals sanitaris

Cada centre ha de mantenir indefinidament siste-mes de registre de referències creuades.

.....
Blanca Miranda

Coordinadora Nacional de Trasplantes
Organización Nacional de Trasplantes, Madrid

Seria necessari duplicar la quantitat de trasplantaments renals per que els més de 4.000 malalts que es troben en llista d'espera puguin rebre un òrgan. El xenotrasplantament podria ser una solució per aquest problema.

Aspectes ètics del xenotrasplantament

Els problemes ètics que planteja el xenotrasplantament han d'enquadrar-se dins el marc de l'experimentació humana i animal en una societat com la nostra, considerada ètica i culturalment plural i amb una sensibilitat creixent envers temes bioètics i mediambientals.

Aquests problemes ètics exigeixen una particular atenció degut a les característiques diferencials del xenotrasplantament enfront d'altres tipus de trasplantament, i venen determinats fonamentalment pel seu estadi experimental i pel potencial perill que suposa per al receptor i per a la Salut Pública en general. Ja per definició, el material que s'ha de trasplantar prové d'una espècie animal diferent de l'humana. La nostra societat té una sensibilitat receptiva als valors d'una ètica ecològica i al reconeixement d'un valor intrínsec a tots els animals, especialment als primats més propers a l'espècie humana. Així doncs, el lloc que ocupa l'animal a l'escala filogenètica té rellevància ètica.

FACTORS A CONSIDERAR

Donat el moment actual dels nostres coneixements, la utilització de cèl·lules i teixits -que ja es realitza amb caràcter experimental després de complir els requisits exigits en una correcta pràctica d'experimentació humana de caràcter terapèutic- i la protecció jurídica dels drets dels pacients no mereixen una especial atenció, supòsit que els experiments estiguin controlats. S'ha de tenir present que els realitzen professionals competents i que els pacients han donat el consentiment informat. No obstant això, s'han de fer certes consideracions amb relació al receptor i d'altres amb relació a la font d'òrgans.

AMB RELACIÓ AL RECEPTOR

És necessari aclarir les incògnites més importants i de possibles conseqüències perilloses per al receptor i/o la Salut Pública amb relació als aspectes fisiològics, immunològics i riscos d'infecció abans de passar als assajos clínics.

Quan es doni aquesta autorització per començar els assajos clínics han d'haver-se delimitat clara-

ment les indicacions, estar previstos els riscos raonables i l'acceptació lúcida per part del pacient.

Sembla evident que els primers assajos clínics, que han de tenir una finalitat terapèutica, es realitzin en adults. Amb tot, no hem d'excloure la possibilitat d'oferir l'oportunitat de beneficiar-se d'una manera terapèutica orientada a salvar la vida a aquells nens capaços, si més no, de comprendre la possibilitat de salvar la vida. D'entrada, i fins que la tecnologia no estigui més consolidada, seria convenient

excloure el nen/a de menys de 5 anys de l'assaig clínic.

AMB RELACIÓ A LA FONT D'ÒRGANS

La utilització raonable d'animals amb finalitat científica i, especialment, quan aquesta finalitat s'orienta cap al bé de les persones, no ha ofert dificultat fins l'època recent a la nostra cultura. Una sensibilitat més gran vers els animals exigeix un major risc en el disseny experimental, la utilització del nombre necessari d'animals, el tracte correcte dels mateixos, l'eliminació el màxim possible del dolor o patiment, i el sacrifici amb mètodes humans quan sigui necessari. És a dir, un sacrifici que comporti el mínim patiment físic i mental segons les espècies.

Elecció de l'espècie

El principi de la subordinació de les espècies al servei de l'espècie humana no és compartit per tots. Els primats superiors mereixen una atenció especial.

Podríem dir que el sacrifici d'un animal en benefici del ser humà amb caràcter experimental ha de ser més justificat quan més a prop estigui l'animal al ser humà d'acord amb l'escala filogenètica. Ningú dubta de la diferència qualitativa que existeix entre un conillet d'Índies, un animal de cria, un babuí i un ximpanzé.

Animals transgènics

La producció d'animals transgènics resulta fàcil de justificar a la majoria dels sistemes ètics vigents en animals de cria. Però aquest problema ha de distingir-se de les modificacions acceptables transgèniques tant en humans com en primats. En el nostre cas, per a criar animals amb modificacions genètiques només serien acceptables aquelles transformacions de la càrrega genètica que no modifiquin el fenotip de l'animal, és

És necessari adoptar una extrema cautela i rigor científics, així com una acurada anàlisi ètica, tot determinant els valors que requereixen protecció jurídica.

a dir, el subjecte modificat ha de ser en tot similar als seus congèneres i la modificació genètica afectar només a una determinada funció immunològica.

ORIENTACIONS ÈTIQUES

A més dels valors ètics que el nostre ordenament jurídic protegeix com a valors jurídics, hem de fer menció a les conclusions de l'informe Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation del mes d'agost de 1996, presidit pel Prof. Ian Kennedy. Del mateix, cal destacar els següents aspectes:

- Per a realitzar assajos clínics en trasplantament d'òrgans d'animals en humans és necessari un aclariment més gran sobre els factors fisiològics, immunològics i risc d'infeccions.
- D'acord amb el necessari consentiment serà preferible començar-lo quan arribi el moment oportú en adults i no en nens, tenint en compte el balanç favorable benefici/risc.
- El pacient que acompleixi les condicions ideals per al xenotrasplantament que renunciï al mateix no pot ser discriminat com a receptor d'al·lotrasplantament.
- El receptor d'un òrgan procedent d'un animal, a més de ser correctament informat, ha de rebre ajuda psicològica abans i després del xenotrasplantament, si en necessita.
- El sacrifici d'un primat per a salvar una vida humana només es pot justificar si existeixen raonables possibilitats d'èxit en la intervenció.
- Ha de restringir-se la utilització de primats en la investigació sobre xenotrasplantaments en aquells casos en què no sigui possible un mètode alternatiu per obtenir la informació necessària.
- La utilització de porcs (inclosos els porcs transgènics) com a font d'òrgans i teixits és acceptable.
- No sembla que pugui objectar-se èticament la utilització d'animals de cria per a la investigació, portant a terme les modificacions genètiques que es considerin necessàries, intentant prendre les mesures oportunes per a no causar un patiment indegut, allevant-lo si es produeix i procurant la mort de l'animal sense patiment si fos necessari.

Congrés de la Societat Catalana

de Trasplantament 24-27 gener'99

El Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament ha seleccionat més de 300 abstracts que seran presentats oralment o en forma de pòster. La seva elevada qualitat permet dir que el Congrés pot constituir una oportunitat molt enriquidora per a tots els participants, per intercanviar criteris, compartir experiències i estimular treballs conjunts. També serà una bona ocasió per a fomentar i intensificar la relació i col·laboració amb els professionals portuguesos i iberoamericans que estaran representats a Barcelona. L'alt nivell del programa social fa pensar en un context que permeti disfrutar-lo i que afavoreixi la consolidació de les amistats i l'establiment de relacions noves, sobretot entre els professionals més joves que s'estan incorporant a la comunitat de trasplantament.

Beques per a la recerca de la FCT 1999

La FCT ha atorgat 4 beques per valor de 2.300.000 ptes. cadascuna (una de les quals porta el patrocini de **Laboratorios FUJISAWA**):

- Trasplantament renal experimental en el porc amb donant a cor aturat. Caracterització de la lesió per isquèmia-reperfusió. Marcadors de viabilitat de l'empelt.
M^a Pilar Luque Gálvez - Servei d'Urologia - Hospital Clínic
- Efecte protector del preconditionament isquèmic renal en el dany degut a la isquèmia-reperfusió. Paper de l'òxid nítric i de l'endotelina.
Marta Riera i Oliva - Laboratori Nefrologia Experimental - Campus de Bellvitge
- Estudi del mecanisme protector exercit pel 21-aminoesteroide U74389G en la lesió per isquèmia-reperfusió en un model de isotrasplantament intestinal heterotòpic.
David García i Molleví - Departament de Cirurgia - Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- Estudi de la nefroxicitat i fibrogènesi induïda per la hipertensió i el tractament immunosupressor en un model experimental d'autotrasplantament renal.
Pablo Javier Íñigo - Unitat de Trasplantament Renal - Hospital Clínic

10 anys del Programa de Trasplantament Hepàtic de l'Hospital Vall d'Hebron

D'aquesta commemoració, celebrada el 20 de novembre, cal destacar la figura del Dr. C. Margarit, cap de la Unitat de Trasplantament Hepàtic, qui, juntament amb el Dr. E. Jaurrieta, va ser pioner del trasplantament hepàtic a l'Estat espanyol. Aquest acte, al qual van assistir destacats professionals del món del trasplantament, així com pacients trasplantats, va contar amb la presidència del conseller del Departament de Sanitat i Seguretat Social, l'Hble. Sr. Eduard Rius.

.....
Francesc Abel

Institut Borja de Bioètica
Sant Cugat del Vallès, Barcelona

Història del xenotrasplantament

Les primeres referències científiques daten de principis del segle XX, tot i que hom va haver d'esperar fins a la nostra dècada per tenir aspiracions de futur.

ELS PRIMERS INTENTS

El 1905, Princetau, a França, insertà fragments de ronyó de conill en una nefrotomia practicada a un nen amb insuficiència renal terminal. L'any següent, i al mateix país, Jaboulay va intentar dues vegades un xenotrasplantament renal fent servir anastomosis vasculares i utilitzant ronyons de porc i cabra com a òrgans donants. Cap dels dos empelts va funcionar, i es va atribuir el fracàs a la trombosi vascular. El 1910, Unger, a Alemanya, va realitzar un intent de trasplantament de ronyó de primat no humà a l'home. El pacient va morir a les 32 hores de la intervenció, i l'autòpsia va descriure també trombosi venosa com a causa del mal funcionament de l'òrgan trasplantat. L'any 1923, Neuhof, a Nova York, va tractar a un subjecte enverinat trasplantant-li el ronyó d'un xai. El pacient va sobreviure 9 dies.

L'establiment de les bases immunològiques del rebuig els anys posteriors es va acompanyar d'un important descens de l'interès científic pel trasplantament, que, no obstant, va recobrar la importància inicial amb la introducció dels primers fàrmacs immunosupressors.

LA DÈCADA DELS SEIXANTA

A principis de la dècada dels 60, l'escassetat d'òrgans per al trasplantament renal va fer que un grup de metges de la Universitat de Nova Orleans decidís explorar el camp del xenotrasplantament com a mitjà d'obtenció de ronyons. El ximpanzé va ser l'animal seleccionat per proveir els òrgans. Entre el 5 de novembre i el 10 de febrer, sis pacients amb insuficiència renal terminal van rebre un ronyó de ximpanzé. Tots els malalts varen ser sotmesos a una teràpia preoperatòria amb azatioprina, actinomicina D i esteroides. Després de realitzar l'empelt se'ls administrava els mateixos medicaments, acompanyats d'una radiació selectiva de l'òrgan trasplantat. En un dels casos la supervivència va ser de 9 mesos, sent el motiu de l'òbit un desequilibri hidroelèctric, sense alteracions anatomopatològiques significatives de l'empelt.

Les experiències inicials de Nova Orleans varen comportar una intensa experimentació dins el camp del trasplantament entre homes i primats no humans. El Dr. James Hardy va presentar, el 1965, el primer cas de xenotrasplantament cardíac utilitzant un cor de ximpanzé. El Dr. Thomas Starzl va dur a terme una sèrie de xenotrasplantaments renals de mandril a l'home. La supervivència dels malalts trasplantats es va perllongar progressivament.

FINS ALS NOSTRES DIES

Poc després de les primeres experiències descrites es va establir el criteri de mort cerebral, la qual cosa va facilitar enormement la disposició d'òrgans. Aquest fet va suposar l'eliminació de la raó fonamental del xenotrasplantament en aquell moment. Els treballs experimentals que es realitzen actualment inclouen la utilització d'òrgans d'espècies filogenèticament allunyades (xenotrasplantament discordant, p. ex., porc) o properes a l'home (xenotrasplantament concordant, p. ex., primat). L'any 1970, Calne va comprovar que els fenòmens que esdevenien en el xenotrasplantament concordant eren similars als del rebuig agut de l'al·lotrasplantament. Paral·lelament, s'observà la similitud entre

A la dècada dels 60, abans de l'establiment dels criteris de mort cerebral, es va explorar les possibilitats del xenotrasplantament.

els mecanismes de rebuig del xenotrasplantament discordant i els del rebuig d'al·loempelts a receptors sensibilitzats. Aquestes experiències van començar a suggerir el paper de diversos elements cel·lulars i no cel·lulars (anticossos, sistema de complement, substàncies vasoactives, plaquetes...) en el procés de rebuig d'òrgans trasplantats.

Entre les línies de treball actuals s'inclou la manipulació genètica, orientada a evitar en animals l'expressió de les substàncies responsables dels fenòmens de rebuig. D'aquesta manera, el grup del Dr. White a Cambridge disposa ja de porcs transgènics que expressen un inhibidor del sistema del complement (DAF), el rebuig hiperagut dels quals està controlat. Altres grups orienten les seves investigacions envers la inducció de tolerància d'animals a òrgans d'espècies diferents, mitjançant protocols mieloablatius i no mieloablatius que procuren la creació d'animals "quimera", i en els quals juga un paper fonamental el desenvolupament de nous fàrmacs immunosupressors i la immunoabsorció selectiva de xenoanticossos mitjançant la utilització de columnes formades per oligosacàrids (α-Gal).

.....
J Castillo Diego, M Gómez Fleitas

Servicio de Cirugía

Hospital Marqués de Valdecilla, Santander

V Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament
24-27.1.99, Barcelona
Secretaria del Congrés
Tel: (34) 933 02 75 41
Fax: (34) 933 01 12 55

Curs Superior Internacional en Coordinació de Trasplantament Transplant Procurement Management (TPM)
22-26.2.99, Barcelona
Tel: (34) 932 27 55 04
Fax: (34) 932 27 54 09
E.mail: Martim@Medicina.ub.es
Tpmproject@sumi.es

XIV Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantaments
6-8.5.99, Valencia
Tel: (34) 963 53 60 80
Fax: (34) 963 51 28 82
E.mail: agenda@ctv.es

ERA-EDTA Precongress Symposium
Current Issues in Kidney Procurement and Transplantation
3.9.99, El Escorial, Madrid
Tel: (34) 915 49 80 90
Fax: (34) 915 49 46 02

INTERNACIONAL

First European Symposium on Non-Compliance in Transplantation
4-6.2.99, Salzburg -Austria-
Tel: (33) 2 40 48 92 50
Fax: (33) 2 40 48 26 89
E.mail: EuroCompliance@Sangstat.fr

IVth International Congress of the Cell Transplantation Society
21-24.3.99, Montreaux -Switzerland-
Tel: (41) 616 86 77 11
Fax: (41) 616 86 77 88

2nd International Congress on Autoimmunity
7-12.4.99, Jerusalem -Israel-
Tel: (972) 3 514 06 00

Molecular and Cellular Biology of Transplantation
21-26.4.99, Incline Village -USA-
Tel: (1) 800 253 06 85
Fax: (1) 970 262 15 25
E.mail: keystone@symposia.com

13th European Histocompatibility Conference
13-17.4.99, Crete -Greece-
Tel: (30) 1 771 19 14
Fax: (30) 1 777 43 95
E.mail: 13ehc@mednet.gr

5th Congress of the International Society for Organ Sharing and 3rd Workshop on Non-Heartbeating Donors & 2d International Transplant Coordinator Society Meeting
12-16.4.99, Maastricht -Netherlands-
Tel: (31) 43 361 91 92
Fax: (31) 43 361 90 20/356 01 52
http://home.wxs.nl/~calconfe

9th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT) and 11th Congress of the European Transplant Coordinators Organization (ETCO)
19-24.6.99, Oslo -Norway-
Tel: (47) 22 56 19 30
Fax: (47) 22 56 05 41
E.mail: esot99@congrex.no

7th Congress of International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA)
22-24.8.99, Sidney -Australia-
Tel: (61) 23 82 48 11
Fax: (61) 23 82 48 26

5th Internacional Congress for Xenotransplantation
24-28.10.99, Nagoya -Japan-
Tel: (81) 52 683 77 11
E.mail: xeno@pin-japan.com

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya 1997-1998

| | | DONANTS | | | | | |
|----------------------------|-----------------|------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|-----------|
| | | Potencials | No vàlids | | | | Vàlids |
| | | | Negatives totals | Negativa familiar | Negativa judicial | Causa m dica | |
| Activitat gener - novembre | 1997 | 318 | 62 | 62 (19%) | - | 43 (14%) | 213 (67%) |
| | 1998 | 314 | 60 | 57 (18%) | 3 (1%) | 43 (14%) | 211 (67%) |
| | Desviació 98/97 | -1% | | | | | -1% |
| Activitat anual | 1997 Real | 348 | 64 | 64 (18%) | - | 49 (14%) | 235 (68%) |
| | 1998 Extrapol. | 343 | 65 | 62 (18%) | 3 (1%) | 47 (14%) | 230 (67%) |
| | Desviació 98/97 | -1% | | | | | -2% |

| | | TRASPLANTAMENTS | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-------|------|-------|----------|-------|--|
| | | Ronyó | Fetge | Cor | Pulmó | Pàncrees | TOTAL | |
| Activitat gener - novembre | 1997 | 315 | 160 | 43 | 19 | 14 | 551 | |
| | 1998 | 335 | 168 | 51 | 27 | 20 | 601 | |
| | Desviació 98/97 | +6% | +5% | +19% | +42% | +43% | +9% | |
| Activitat anual | 1997 Real | 348 | 175 | 45 | 22 | 18 | 608 | |
| | 1998 Extrapol. | 365 | 183 | 57 | 29 | 22 | 656 | |
| | Desviació 98/97 | +5% | +5% | +27% | +32% | +22% | +8% | |

Aplicacions de l'enginyeria genètica al trasplantament d'òrgans

Les eines de l'enginyeria genètica, fonamentades en la transferència de gens, permeten introduir un gen terapèutic, suprimir l'expressió d'un gen alterat o, fins i tot, aconseguir la reparació específica del gen mutat en l'òrgan diana. La transferència de l'ADN d'interès s'esdevé mitjançant els anomenats vectors genètics: vectors virals (retrovirus, adenovirus, virus adenoassociats, en són alguns dels més destacats) o no virals (liposomes i transferència remitjada pel receptor, etc.). L'administració dels esmentats factors pot dur-se a terme per diferents vies, la qual cosa depèn fonamentalment tant de les característiques del propi vector com de l'objectiu terapèutic. En el cas dels trasplantaments, la transferència de gens pot efectuar-se tant en l'òrgan diana, prèviament a la realització del trasplantament, durant el trasplantament o poques hores després del mateix, o bé en el subjecte receptor. És possible modificar genèticament el teixit diana per administració directa, en el propi òrgan, del vector terapèutic, o bé modificar les cèl·lules diana ex vivo de manera que una vegada implantades s'aconsegueixi expressar la proteïna del mateix òrgan. Una altra estratègia es basa en modificar cèl·lules heteròlogues que s'encapsiden en membranes de permeabilitat

selectiva i s'implanten dins l'òrgan diana o en un teixit de fàcil accés.

L'aplicació immediata de la transferència gènica al trasplantament d'òrgans actualment es concentra en el desenvolupament del xenotrasplantament i en la inducció de la tolerància a l'empelt al·logènica. Els estudis adreçats al desenvolupament del xenotrasplantament pretenen solucionar la carència d'òrgans i teixits de donants i poden oferir avantatges addicionals com ara garantir la integritat i funcionalitat de l'òrgan a trasplantar i optimitzar el propi trasplantament mitjançant pretractament de l'individu receptor. En aquest sentit, tant els individus receptors com els animals donants poden ser tractats mitjançant enginyeria genètica amb la finalitat de reduir o eliminar el risc del rebuig. Els resultats que s'estan obtenint en models animals mostren el potencial de la teràpia gènica per a modular la resposta immune, millorar la funció dels empelts i inclús corregir trastorns genètics. D'una banda, s'estan desenvolupant animals transgènics que expressen dins l'endoteli dels seus òrgans certs gens humans capaços de regular l'activitat del complement (CD55, CD59, etc.) o seqüències que modifiquen l'expressió de xenoantígens glicosilats. D'una

altra banda, hom està investigant la transferència de gens immunomoduladors, com els que modifiquen per a certes citocines (TGF- β , IL-4, IL-10, etc.) en l'òrgan a trasplantar, així com la transferència dins la medul·la òssia de l'individu receptor de gens que codifiquen per a molècules del sistema d'histocompatibilitat (HLA-DR, DQ, etc.).

L'enginyeria genètica s'està revelant també com una metodologia essencial per a l'èxit de la teràpia cel·lular, una part important de la qual és el trasplantament d'òrgans. Els darrers avenços referents a l'aïllament, cultiu i caracterització de cèl·lules embrionàries pluripotencials, provinents de blastòcits humans, ens permetrà llur modificació genètica per a la generació de cèl·lules donants universals com a font per al trasplantament.

La teràpia gènica aplicada al trasplantament d'òrgans ens pot permetre, en un futur no gaire llunyà, una modificació eficaç i específica de la resposta immune del pacient, la millora de la funció dels empelts i fins i tot la correcció de trastorns hereditaris i adquirits.

.....
Xavier Estivill

Institut de Recerca Oncològica
L'Hospitalet, Barcelona

Els textos enviats a aquesta secció no han de sobrepassar els 3.000 caràcters, i han d'estar convenientment signats. La redacció es reserva el dret d'adaptar el text, respectant al màxim els conceptes que s'hi expressen. Les cartes es poden enviar per correu electrònic, per fax o per correu convencional a la redacció.

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

DIRECCIÓ: M.A. Viedma i Josep Lloveras

COMITÈ DE REDACCIÓ: Maria Jesús Félix, Josep Lloveras, M.A. Viedma i Jordi Vilardell

CONSELL EDITORIAL: Maria Teresa Aguayo, Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Carles Constante, Maria Jesús Félix, Juan Carlos García-Valdecasas, Nicolás Manito, Carles Margarit, Vicens Martínez-Ibáñez, Ricard Solà, Roser Vicente i Jordi Vilardell

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA: Fundació Catalana de Trasplantament
Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a
08021 Barcelona
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45
E-mail: fct@farmanet.com

S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.

Patrocinat per la **Fundació Catalana de Trasplantament** amb el suport econòmic de **Fujisawa**, **Novartis** i **Roche**.

 **Fujisawa**

 **NOVARTIS**
Compromesos amb el futur del trasplantament

 **Roche**